

Aus dem Herzzentrum Bad Segeberg

Direktor: Prof. Dr. med. G. Richardt

Akademisches Lehrkrankenhaus

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ANATOMISCHE UND PROZEDURALE
PRÄDIKTOREN EINER PARAVALVULÄREN
REGURGITATION NACH TRANSKUTANER
AORTENKLAPPEN-IMPLANTATION**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

BJÖRN STÖCKER

aus Siegen

Kiel 2014

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Ralph Tölg, Segeberger Kliniken
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Lutter, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Tag der mündlichen Prüfung:	13.11.2014
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	23.09.2014
gez.	Prof. Dr. J. Cremer, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Inhalt

1.	Einleitung	4
2.	Methoden.....	11
2.1.	Studiendesign	11
2.2.	Beschreibung des Device und der Prozedur	12
2.3.	Echokardiographische Beurteilung	15
2.4.	Angiographische Beurteilung	18
2.4.1	Winkelmessung zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta ascendens	19
2.4.2	Evaluation der Prothesenposition	20
2.5.	Statistische Analyse.....	21
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Eckdaten	23
3.2.	Einschätzung der Aortenklappeninsuffizienz direkt nach transkutaner Aortenklappenimplantation	24
3.3.	Prädiktoren einer signifikanten Aortenklappeninsuffizienz	25
4.	Diskussion	29
4.1.	Klinische Folgen.....	30
4.2.	Studienlimitationen	32
5.	Zusammenfassung	33
6.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	34
7.	Literaturverzeichnis.....	36
8.	Abkürzungsverzeichnis	40
9.	Danksagung	41
10.	Lebenslauf	42

1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose ist eines der häufigsten erworbenen kardialen Vitien. Ungefähr 50% aller Herzoperationen werden aufgrund von Herzklappenfehlern durchgeführt. Bei etwa zwei Drittel dieser Operation handelt es sich um einen operativen Aortenklappenersatz, meistens aufgrund einer Stenose. Es gibt drei Hauptursachen für eine Aortenklappenstenose: Erstens die Kalzifikation einer kongenital bikuspid angelegten Klappe. Zweitens eine kalzifizierte, normal trikuspid angelegte Klappe, welche die meisten Patienten betrifft. Drittens das rheumatische Fieber, welches in den westlichen Ländern sehr selten geworden ist, aber bezogen auf die ganze Welt immer noch die häufigste Ursache für erworbene Herzklappenfehler darstellt. (Baumgartner et al. 2009).

Die Prävalenz lässt sich aus der „Helsinki Aging Study“ von 1993 (Lindroos et al. 1993) abschätzen, einer echokardiografischen Untersuchung von unselektionierten, hochbetagten Patienten. Es zeigte sich sehr deutlich, dass mit zunehmendem Alter der Grad der Stenosierung zunimmt. So wurde in der Gruppe der 80–81-Jährigen in 2,6 % und in der Gruppe der 85–86-Jährigen bereits in 8,1 % eine Klappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ gefunden. Aktuellere Daten liegen zurzeit leider nicht vor. Angesichts des demographischen Wandels lässt sich wohl eher vermuten, dass die fast 20 Jahre alten Daten die aktuelle Prävalenz nicht ausreichend widerspiegeln.

Zurzeit gilt der operative Aortenklappenersatz aufgrund seiner niedrigen Komplikationsraten und guten langfristigen Ergebnissen als Goldstandard zur Therapie der Aortenklappenstenose. Das OP-Risiko erhöht sich aber deutlich mit zunehmendem Alter und dem Auftreten weiterer Begleiterkrankungen wie zum Beispiel einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder vorausgegangenen Herzoperationen. So wurden ein Drittel der älteren Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose aufgrund eines zu hoch eingeschätzten Operationsrisikos nicht operiert. (Iung et al., 2003)

Inzwischen stellt die transkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) eine Alternative zur Operation bei Hochrisikopatienten dar. Der erste erfolgreiche Eingriff wurde 2002 von Alan Cribier durchgeführt. (Cribier et al. 2002). Es schlossen sich erste „first-in-man“ und „feasibility“ Studien an. Webb und Mitarbeiter implantierten bei 18 Patienten transfemoral eine Aortenklappe und erachteten diese bei ausgewählten Hoch-Risiko-Patienten als durchführbar (Webb et al. 2006). Grube und Mitarbeiter implantierten CoreValve

Bioprothesen bei 86 Patienten. Auch hier erschien die Durchführung im gewählten Kollektiv als machbar und es traten weniger periprozedurale Todesfälle auf, als anhand der üblichen Risikostratifizierung erwartet wurde (Grube et al. 2007).

Mit der CE-Zertifizierung im Jahr 2007 erfolgte dann die Zulassung der zwei zur Zeit kommerziell erhältlichen Klappen: Die ballonexpandierbare Sapien-Prothese von Edwards und die selbstexpandierende CoreValve-Prothese von Medtronic.

Die Edwards-Sapien-Prothese besteht aus einem röhrenförmigen, geschlitzten Edelstahl-Stent mit einer eingenähten trikuspiden Klappe.

Die Medtronic CoreValve Prothese besteht aus einem ca. 50 mm hohen Stent aus Nitinol. Dies ist eine sogenannte Formgedächtnis-Legierung aus Nickel und Titan und wird auch als Memory-Metall bezeichnet. Die Grundform wird bei einer Temperatur von 500°C eingeprägt. Bei niedrigen Temperaturen kann das Metall leicht verbogen werden. Ab einer gewissen Transformationstemperatur, die abhängig von der Zusammensetzung der Legierung ist, nimmt es dann wieder die ursprüngliche Form an. Daher wird die Prothese in Eiswasser in das Kathetersystem geladen. Beim Freisetzen im Körper nimmt es dann wieder die entsprechende Form an. Im unteren Drittel des Stents ist eine Bioprothese aus Schweineperikard eingenäht. Initial wurde Rinderperikard verwendet. Schweineperikard ist etwas dünner als Rinderperikard.



Abbildung 1: Medtronic CoreValve Herzklappe



Abbildung 2: Medtronic CoreValve Prothese auf Trägersystem

Die Größe des Trägersystems beträgt in der aktuellen dritten Generation 18 French während in der ersten Generation noch 24 French notwendig waren. Das System ist auch in zwei Größen erhältlich. Eine 26 mm große Prothese ist für einen Annulus von 20-23mm Diameter und eine 29 mm große Prothese für Annulus von 24-27mm Diameter geeignet.

Bei beiden Prothesen wurde im Design berücksichtigt, dass auch nach Implantation die Koronarostien für Interventionen zugänglich bleiben. Bei der Medtronic CoreValve weist das Stentgerüst eine Taillierung auf, so dass zwischen Stent und Koronarostien ein Freiraum verbleibt. So wird verhindert, dass die Koronararterien durch den Stent verlegt werden und man kann die Koronararterien durch den Stent hindurch mit den Standardkathetern intubieren (siehe Abbildung). Bei der Edwardsklappe ist der Käfig viel kürzer, so dass das Gerüst der Klappe unterhalb der Koronararterien implantiert wird.

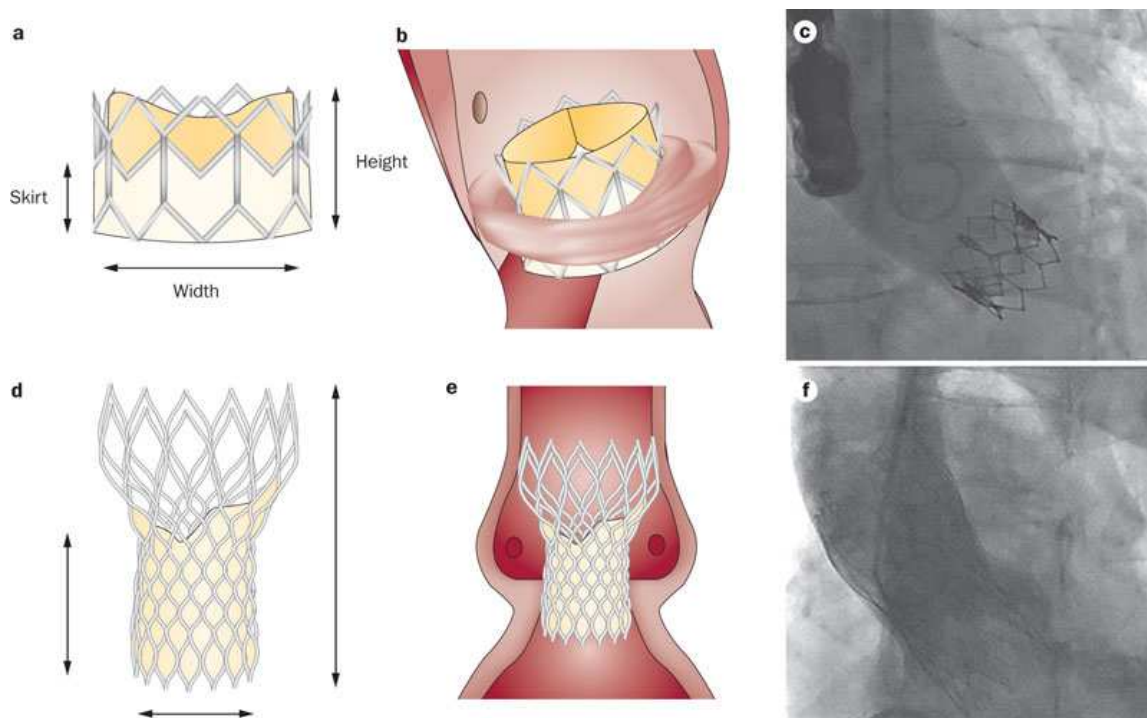


Abbildung 3: a) Die Edwards SAPIEN XT Prothese, b) optimale Platzierung in der Aortenwurzel c) Darstellung in der Bulbusangiographie, d) Die Medtronic CoreValve Prothese, e) optimale Platzierung in der Aortenwurzel f) Darstellung in der Bulbusangiographie

Der transkutane Aortenklappenersatz wurde an Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose etabliert, die entweder ein ausgesprochen hohes Operationsrisiko hatten oder sogar als inoperabel galten. In den Studien wurden sogenannte operative Risikoscores wie der Euroscore oder der STS-Score verwendet, um die perioperative Mortalität zu ermitteln.

Der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons-Score) wurde 2007 veröffentlicht. Es werden hier wie beim EuroScore verschiedene Parameter erfragt, allerdings etwas detaillierter. Die Mortalität ist der primäre Endpunkt. Es wurden aber auch Daten zu verschiedenen anderen Endpunkten veröffentlicht, wie z.B. 30-Tages-Mortalität, neurologische Beeinträchtigung, Wundheilungsstörungen. Diese Daten liegen aber nur für alleinige Bypass-Operationen vor und sind somit für Klappenoperationen nicht validiert. (Metzler 2011)

In unserem Zentrum wurde der logistische EuroSCORE benutzt, um das perioperative Risiko zu ermitteln. In der multizentrischen EuroSCORE Studie wurden aus fast 20.000 Patientendaten insgesamt siebzehn Risikofaktoren ermittelt, welche die Letalität 30 Tage nach kardiochirurgischer Operation signifikant beeinflussen. (Nashef et al. 1999 & Roques et al. 2003). Zunächst wurde aus den vorliegenden Daten der additive EuroSCORE entwickelt. Für jeden vorhandenen Risikofaktor wurden Punkte vergeben. Die addierte Summe der Punkte ergab das Risiko des Patienten innerhalb von 30 Tagen zu versterben als Prozentangabe. Der additive EuroSCORE ist eine Vereinfachung eines logistischen Regressionsmodells. Dem additiven EuroSCORE wurde nachgesagt, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten die Letalität zu unterschätzen. Das ursprüngliche logistische Regressionsmodell ist hier genauer und hat sich daher als logistischer EuroSCORE schließlich durchgesetzt.

Aufgrund der guten Langzeitergebnisse nach chirurgischem Aortenklappenersatz sollten Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren weiterhin einer konventionellen Operation zugeführt werden. Für moribunde Patienten mit hohem Alter, Voroperation oder schweren Begleiterkrankungen wie eine ausgeprägte COPD stellt die transkutane Aortenklappenimplantation mittlerweile eine wichtige und oftmals einzige Behandlungsoption dar. Neuerdings wird auch die Bewertung weiterer Faktoren empfohlen, die bisher in den gängigen Scores nicht erwähnt wurden. Hier muss man zum Beispiel Lebererkrankungen, Aortenverkalkungen, Thoraxdeformitäten und auch die allgemeine Gebrechlichkeit des Patienten nennen. (Kappetein et al. 2012) Neben dem kritischen Betrachten der Risikokonstellation ist natürlich auch die technische Machbarkeit zu prüfen. Dazu zählen die Größe und Morphologie der Aortenklappe. Der Aortenklappen-Annulus muss den Dimensionen der verfügbaren Prothesen entsprechen. Des Weiteren sollte die Aortenklappe trikuspid angelegt sein. Die Aorta ascendens darf bei Implantation einer CoreValve Prothese einen Durchmesser von 45 mm nicht überschreiten. Außerdem muss der geeignete Zugangsweg geprüft werden. In den meisten Fällen wird der transkutane Aortenklappenersatz über die Femoralarterien erfolgen. Die Gefäße müssen also über einen

dem Einführungssystem der Klappe entsprechenden Durchmesser verfügen und dürfen über keine relevanten Stenosierungen verfügen. Ausgeprägte Torquierungen der Arterien und zirkuläre Verkalkungen können einen Zugang unmöglich machen. Die Entscheidung, welcher Patient die jeweilige Therapie erhält, sollte im Idealfall in einem Konsens zwischen Kardiologen und Herzchirurgen gefällt werden. Dies war auch im Positionspapier (Figulla et al. 2009) der Deutschen Gesellschaft der Kardiologie zur kathetergeführten Aortenklappenimplantation, welches in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie erstellt wurde, einer der Hauptpunkte. Des Weiteren haben beide Gesellschaften zum 01.01.2009 ein Aortenklappenregister begonnen welches alle Aortenklappenoperationen und Interventionen zusammenführt. Auch von der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte wurde ein Positionspapier zu strukturellen und organisatorischen Voraussetzungen zur Durchführung des Transkatheter-Aortenklappenersatz erstellt (Mudra et al. 2011). Hier wurde ein „Herzklappenteam“ definiert, welches aus Kardiologen, Herz- und Gefäßchirurgen, Echo- und CT-Spezialisten und Kardioanästhesisten besteht. Auch in den Guidelines der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird das „Heart-Team“ als Grundbaustein genannt. Neben den bereits genannten Disziplinen wird auch gegebenenfalls das Hinzuziehen von Neurologen, Geriatern und des betreuenden Hausarztes empfohlen. Die gemeinsame Entscheidung von verschiedenen Fachdisziplinen wird hier insbesondere bei den „Hoch-Risiko-Patienten“ gefordert. In die Entscheidung ob und wie therapiert wird, sollten verschiedene Faktoren einbezogen werden. Dazu zählen der zu erwartende natürliche Verlauf, Lebenserwartung und –qualität des Patienten, klinische Symptomatik und Schweregrad der Herzklappenerkrankung und nicht zuletzt auch die Erfolgswahrscheinlichkeit des entsprechenden Eingriffs. (Vahanian et al. 2012)

Mögliche spezifische Komplikationen nach transkutanem Aortenklappenersatz sind das Auftreten von AV-Blockierungen, die in ca. 20-25 % der Patienten die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig machen, Verletzungen der Leisten- und Beckengefäße durch die großlumige Schleuse, sowie Verlegung der Koronarostien und Schlaganfall.

Nach chirurgischem Aortenklappenersatz sind minimale Aortenregurgitationen nicht ungewöhnlich und akzeptabel, da sie den klinischen Verlauf nicht beeinflussen. Höhergradige Insuffizienzen sind selten, beeinträchtigen die Hämodynamik aber meistens so, dass eine Reoperation notwendig wird. (Rallidis et al. 1999) Eine leichte Aorteninsuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation ist häufig zu finden. Die Inzidenz reicht von 40-67%.

Die Inzidenz einer relevanten Aorteninsuffizienz liegt im Bereich von 7-20%. Die Regurgitationen zeigen sich in aller Regel paravalvulär und kommen vermutlich dadurch zustande, dass durch die zur Seite gedrückten Überreste der verkalkten Aortenklappe keine vollständige Adaptation zwischen Prothese und Aortenklappenannulus erfolgen kann. Im deutschen TAVI-Register führte eine signifikante Aorteninsuffizienz zu einer erhöhten In-Hospital-Sterblichkeit. (Abdel-Wahab et al. 2011) Mittlerweile gibt auch zunehmende Hinweise darauf, dass durch das Auftreten von relevanten paravalvulären Insuffizienzen auch die langfristige Mortalität beeinflusst wird. (Kappetein et al. 2012) Mit dem längeren Fortbestehen der Katheter-implantierten Herzklappen werden jetzt auch zunehmend die Haltbarkeit und das Auftreten von Dysfunktionen zu wichtigen Themen.

Daher ist es wichtig, diese paravalvulären Insuffizienzen zu vermeiden. Ziel dieser Studie ist die Identifikation von Prädiktoren für das Auftreten von signifikanten paravalvulären Insuffizienzen, um so die Selektion von geeigneten Patienten zu verbessern. Diese Analyse wurde in einem Kollektiv von TAVI-Patienten durchgeführt, das ausschließlich transfemoral mit der Medtronic CoreValve Aortenklappenprothese behandelt wurde.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Die Studie umfasst 50 Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose. Dies entspricht einer Aortenklappenöffnungsfläche unter 1 cm^2 oder bezogen auf die Körperoberfläche $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Als Symptome sind Belastungsdyspnoe, Angina pectoris oder Synkopen zu werten. Es wurden alle Patienten eingeschlossen bei denen im interdisziplinären Heart-Team ein transkutaner Aortenklappenersatz entschieden wurde. Der Beobachtungszeitraum war die Implantation bis zur ersten postinterventionellen echokardiographischen Kontrolle, die in Regel in den ersten drei Tagen durchgeführt worden ist. Bei allen Patienten wurde erfolgreich ein transkutaner Aortenklappenersatz mittels einer Medtronic CoreValve Bioprothese durchgeführt. Es wurde ausschließlich der transfemorale Gefäßzugang verwendet. Der Endpunkt der Studie war das frühe Auftreten einer signifikanten Aortenklappenprotheseninsuffizienz, definiert als Grad zwei oder mehr. Dies wurde mittels einer sofort nach Implantation durchgeführten Bulbusangiographie ermittelt. Dazu wird über einen in der Aortenwurzel liegenden Pigtailkatheter Kontrastmittel injiziert. Mittels einer automatischen Druckspritze werden 35 ml Kontrastmittel mit einer Flußrate von 18 ml/s verabreicht.

Qualitative Schweregradeinteilung der Aorteninsuffizienz anhand der Bulbusangiographie (Sellers et al. 1964):

Schweregrad I	minimaler Kontrastmittelrückfluss in den linksventrikulären Ausflusstrakt, keine komplette Anfärbung des linken Ventrikels
Schweregrad II	komplette Kontrastierung des linksventrikulären Cavums nach mehreren Herzaktionen mit deutlich geringerer Kontrastmitteldichte im Vergleich zur aufsteigenden Aorta
Schweregrad III	komplette und dichte Kontrastierung des linken Ventrikels, gleiche Kontrastmitteldichte wie in der aufsteigenden Aorta
Schweregrad IV	sofortige Kontrastierung des linken Ventrikels mit 1-2 Herzzyklen, Kontrastmitteldichte höher als in der Aorta ascendens

Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Alle Patienten erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

2.2. Beschreibung des Device und der Prozedur

Die CoreValve Aortenklappenprothese ist eine biologische Aortenklappenprothese mit drei Segeln, welche aus Schweineperikardgewebe bestehen. Die Segel sind an einem selbstexpandierenden Nitinolstent befestigt. Der Prothesenrahmen (Stent) wird mittels Laser zugeschnitten und hat eine Länge von 50 mm. (Grube et al. 2007)

Als Gefäßzugang wählten wir ausschließlich den transfemorale Gefäßzugang unter Lokalanästhesie in Kombination mit einer Analgosedierung. Bei der vorliegenden dritten Generation der CoreValve Aortenklappenprothese ist zur Implantation das Einlegen einer 18 F (6 mm) Schleuse in die Arteria femoralis notwendig. In die kontralaterale Seite wird über eine 5 F (1,7 mm) Schleuse ein Pigtailkatheter in die Aorta ascendens eingelegt. Dieser dient zur späteren angiographischen Darstellung der Prothesenlage in der Klappenebene während der Freisetzung der Prothese.

Nach retrograder Klappenpassage über den Hauptzugangsweg wird ein steifer Draht in der Spitze des linken Ventrikels positioniert. Hierüber erfolgt zunächst eine Ballonvalvuloplastie. Im Moment der Ballonentfaltung ist eine ventrikuläre Stimulation mit einer Frequenz um 180-220/min notwendig, auch „rapid pacing“ genannt, um die Auswurfleistung des linken Ventrikels auf ein Minimum zu reduzieren und die Ballonposition zu stabilisieren. Der dazu in der Vorbereitungsphase transvenös in den rechten Ventrikel gelegte passagere Schrittmacher verbleibt postinterventionell meist für weitere 48 Stunden, um den Patienten vor möglicherweise auftretenden AV-Blockierungen zu schützen. Anschließend wird die CoreValve Prothese unter radiologischer Kontrolle in Position gebracht. Hierzu erfolgen Kontrastmittelinjektionen über den in der Aorta ascendens liegenden Pigtailkatheter. Die fluoroskopische Implantationsebene wird so gewählt, dass die Koronartaschen eine Linie bilden und man so den Aortenklappenannulus gut erkennen kann. Die Klappe wird vorgebracht und unter Sicht geöffnet.

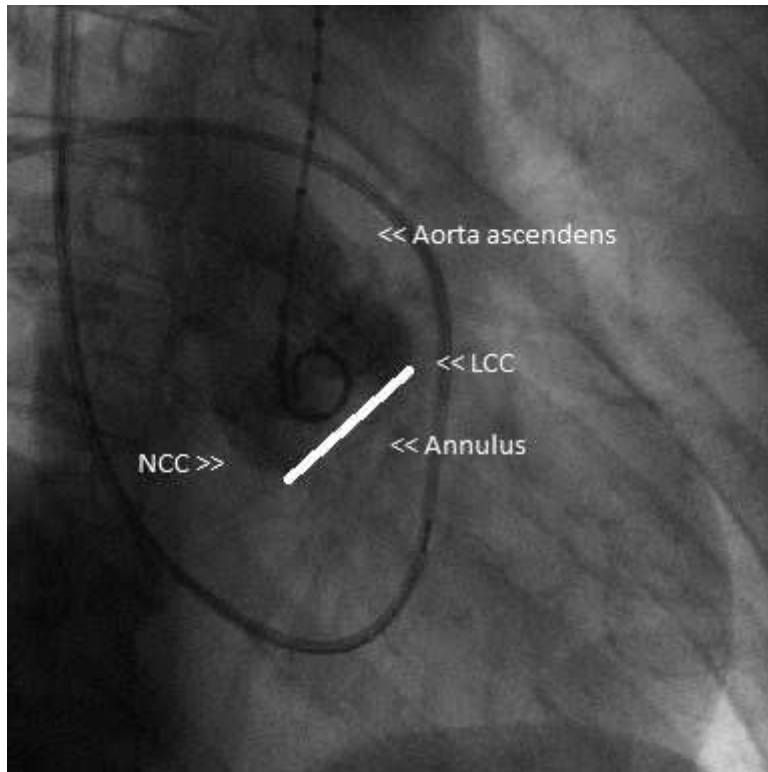


Abbildung 4: Bulbusangio in Implantationsebene (NCC = akoronare Tasche, LCC = linkskoronare Tasche)

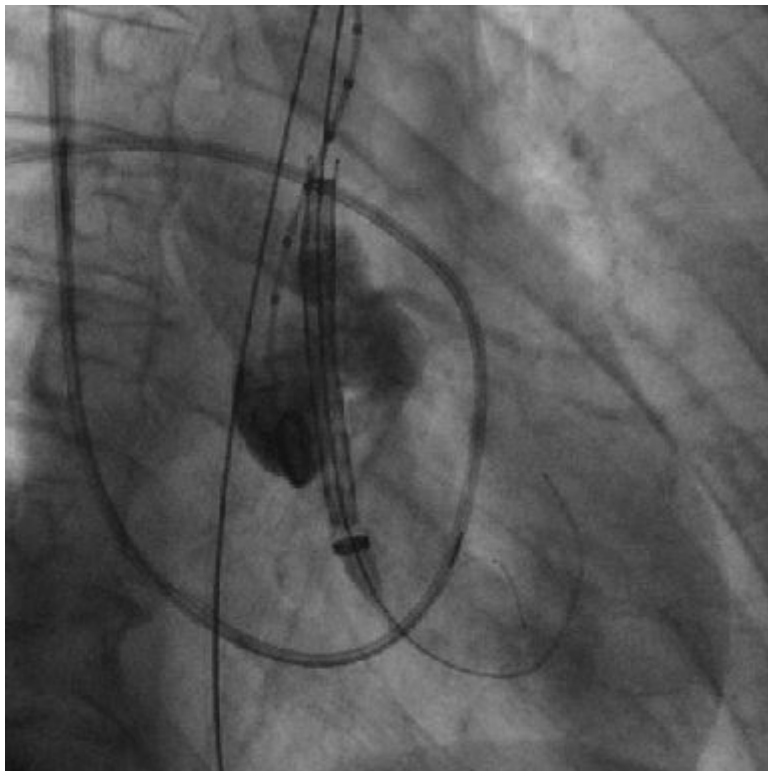


Abbildung 5: Positionierung der Klappenprothese

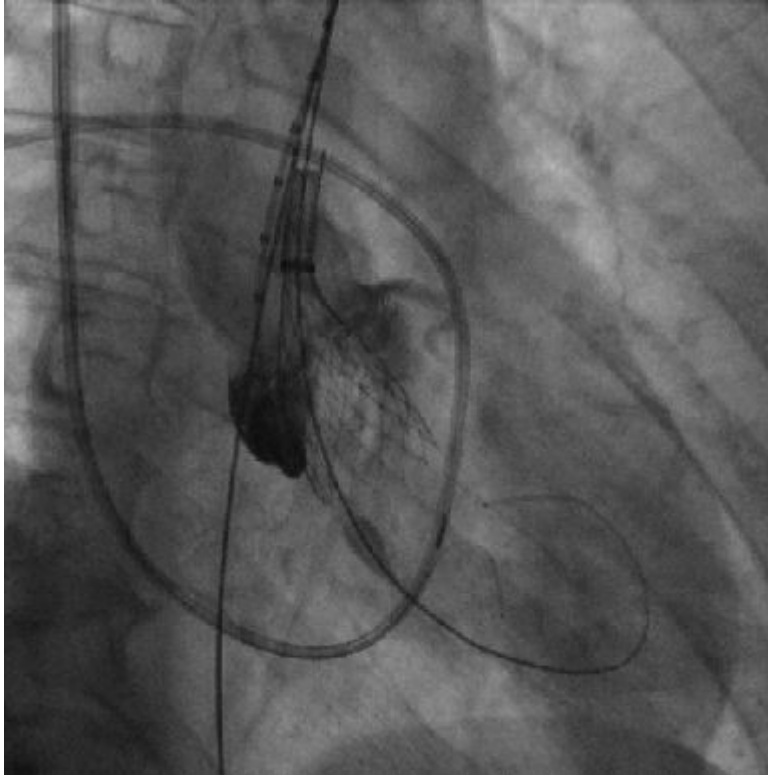


Abbildung 6: Prothese teilweise geöffnet

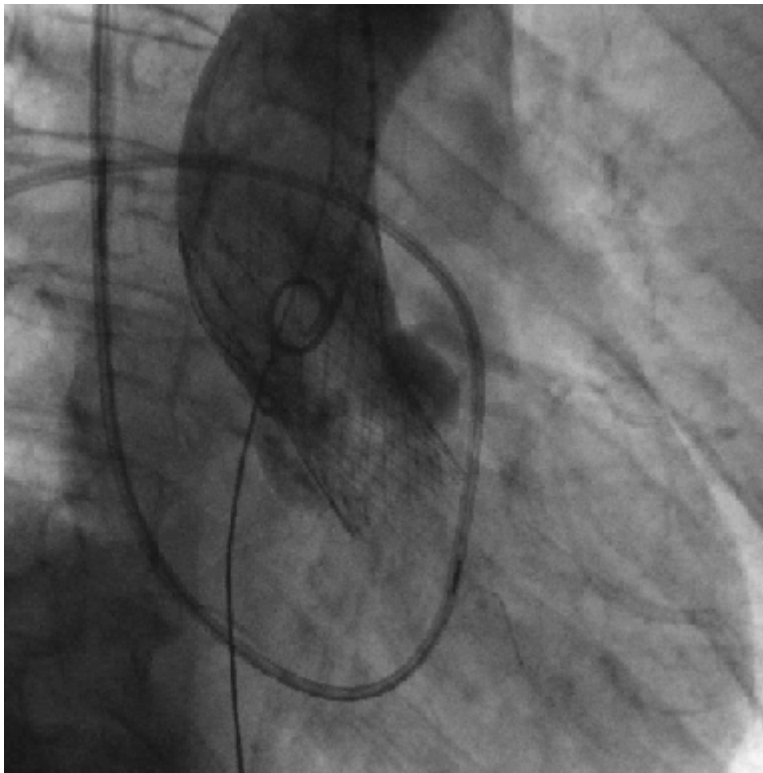


Abbildung 7: abschließende Darstellung bei komplett entfalteter, implantierter Prothese

Da die Klappe in einen selbstexpandierenden Stent eingenäht ist erfolgt die Freisetzung passiv. Die Klappe ist sofort nach Freisetzung funktionsfähig mit regulärer Öffnungs- und Schliessbewegung der eingenähten taschenförmigen Segel, so dass für diesen Vorgang kein

rapid pacing mehr notwendig ist. Direkt im Anschluss erfolgt eine weitere Bulbusangiographie um das Vorliegen und den Schweregrad einer Aorteninsuffizienz zu prüfen. Gegebenenfalls kann bei einer schweren Insuffizienz eine Nachdilatation mittels weiterer Ballonvalvuloplastie erfolgen, gegebenenfalls auch die Implantation einer zweiten Klappe. Der Verschluss der Femoralarterie erfolgt über ein kommerziell erhältliches perkutanes Nahtsystem.

2.3. Echokardiographische Beurteilung

Eine transthorakale Echokardiographie (TTE) wurde vor und ein- bis drei Tage nach Klappenimplantation durchgeführt. Die Einschätzung des Stenosegrads erfolgte mit Ermittlung des maximalen und mittleren Gradienten, die Aortenklappenöffnungsfläche wurde mit der Kontinuitätsgleichung berechnet (Otto et al. 1986). Die Aortenklappeninsuffizienz wurde mit Farbdopplertechniken ermittelt. Dies beinhaltete das Messen des proximalen Jetdurchmessers in Relation zum Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakt (Perry et al. 1987). Die Aortenklappeninsuffizienz wurde eingeteilt in vier Schweregrade: I für leichtgradig, II für mittelgradig, III für mittel- bis hochgradig und IV für hochgradig. (Vahanian et al. 2007 & Bonow et al. 2008). Der Durchmesser des Aortenklappen-Annulus wurde in der transösophagealen Echokardiographie im Langachsenschnitt ($\sim 135^\circ$) gemessen. Der Grad der Kalzifikation wurde visuell in der kurzen Achse bestimmt. Helle Echoreflexe nur an den Klappenrändern wurden als leichtgradige Kalzifikation beschrieben, mittelgradig, wenn kleinere Echoreflexe auch auf den Taschen selbst zu sehen waren und schwergradig, wenn große echodichte Veränderungen zur Darstellung kamen (Jassal et al. 2008). Die Dicke der akoronaren als auch der rechtskoronaren Tasche wurde ebenfalls transösophageal im Langachsenschnitt gemessen. Ebenso wurde auch die Verteilung der Kalzifikation (symmetrisch oder asymmetrisch) und die Anzahl der Taschen (trikuspid oder bikuspid) dokumentiert. Patienten mit bikuspiden Aortenklappen wurden allerdings von der Studie ausgeschlossen, da sie aus anatomischen Gründen nicht die Kriterien zur Patientenselektion erfüllen (Piazza et al. 2010). Des Weiteren wurde die Form des Aortenklappen-Annulus beschrieben. Eine ovale Form wurde angenommen, wenn im transösophagealen Kurzachsenschnitt der anterior-posteriore Diameter und der transversale Diameter um mehr als zwei Millimeter abwichen.

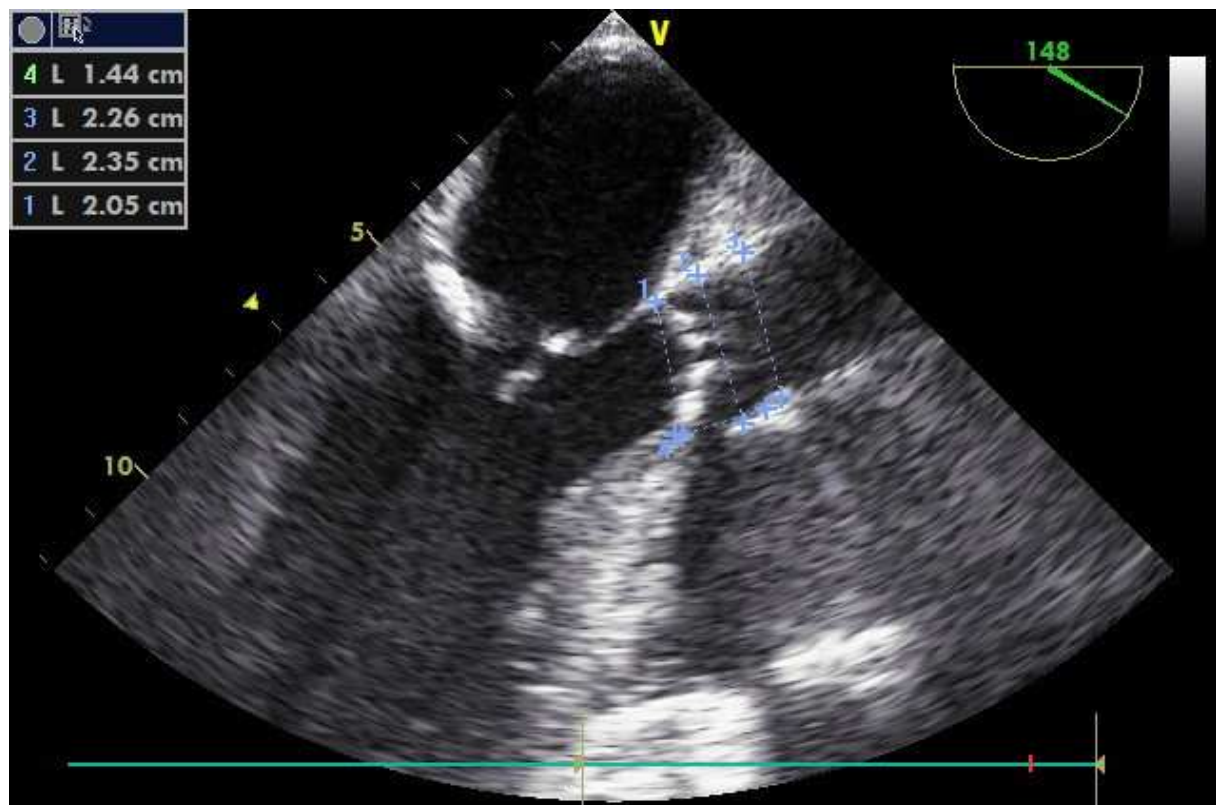


Abbildung 8: Transösophagealer Langachsenschnitt mit Messung des Aortenklappenannulus (1), des Aortenbulbus (2), des sinotubulären Übergangs (3) und der Höhe des Sinus Valsalva (4)

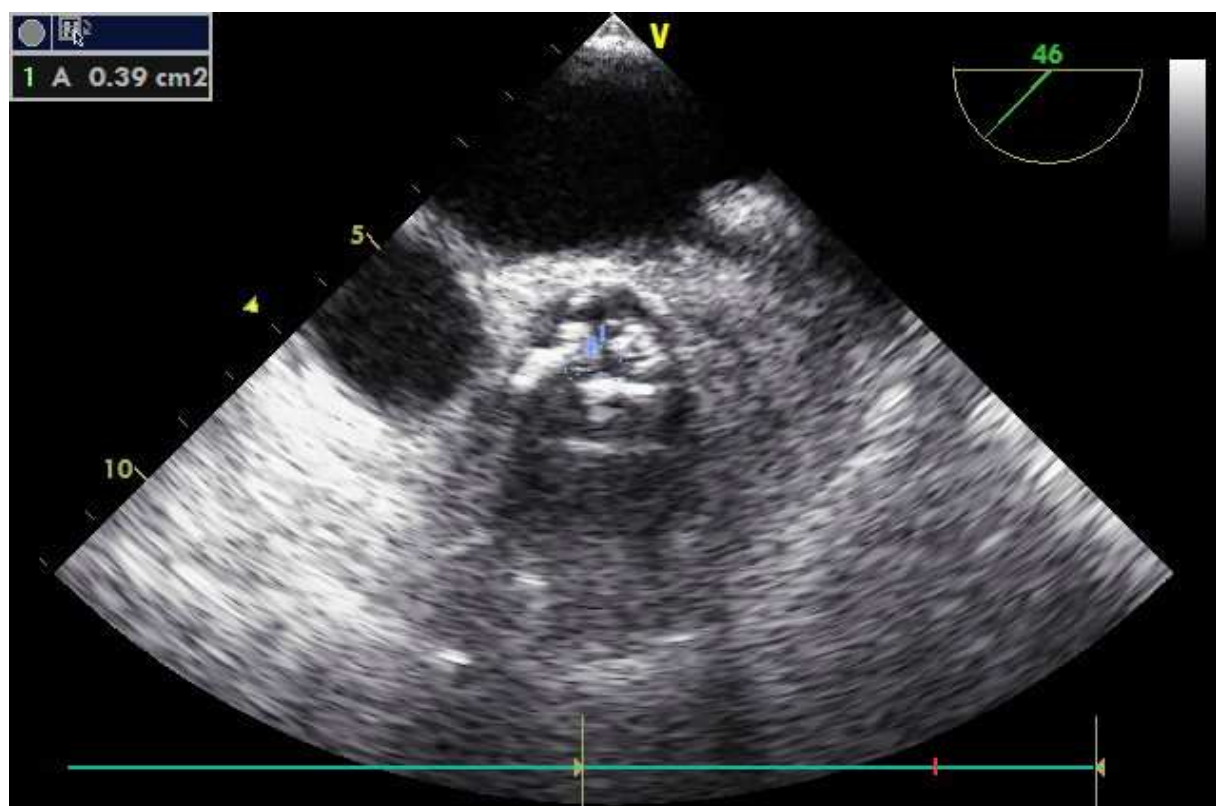


Abbildung 9: Transösophagealer Kurzachsenschnitt auf Höhe der Aortenklappe. Man sieht eine schwer kalzifizierte Aortenklappe (III°), die Öffnungsfläche wurde mit 0,39cm² planimetriert.

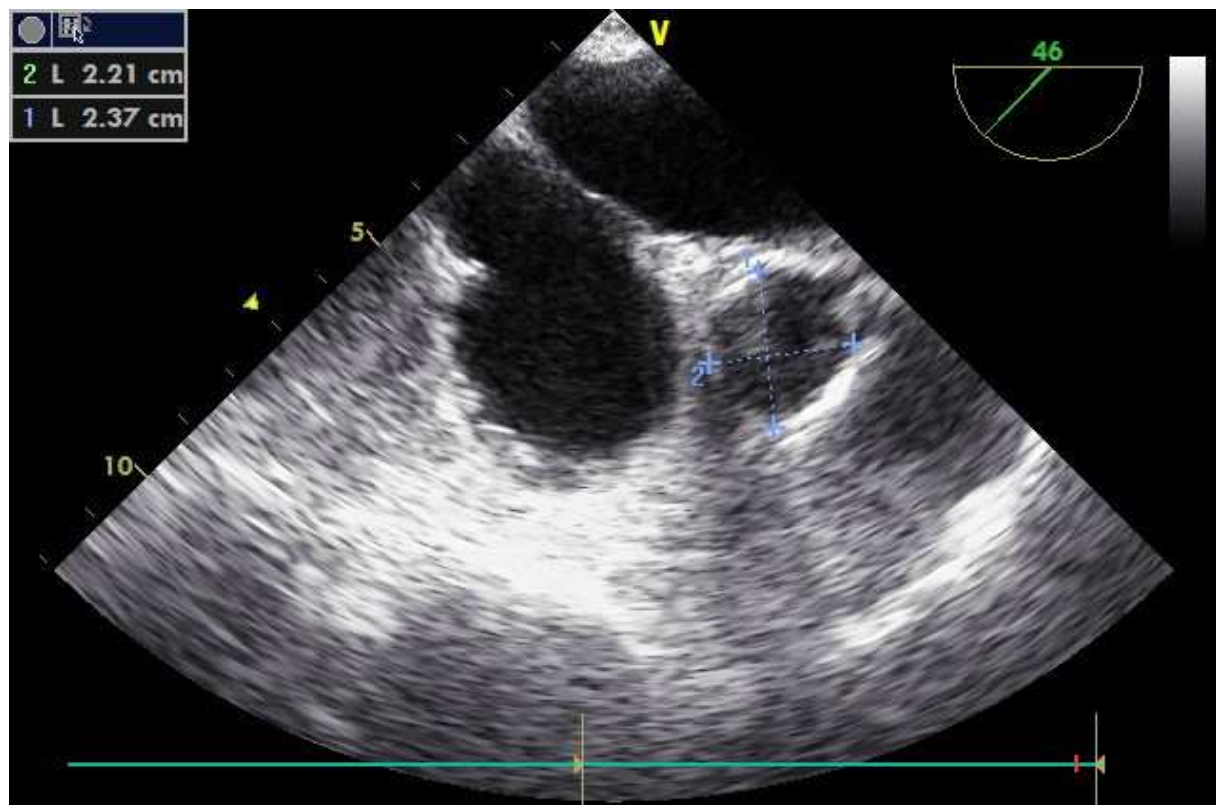


Abbildung 10: transösophagealer Kurzachsenschnitt auf Höhe des linksventrikulären Ausflusstrakt. Messung in zwei Ebenen die sich nicht um mehr als 2 mm unterscheiden. In diesem Fall also keine relevante Exzentrizität des LVOT.

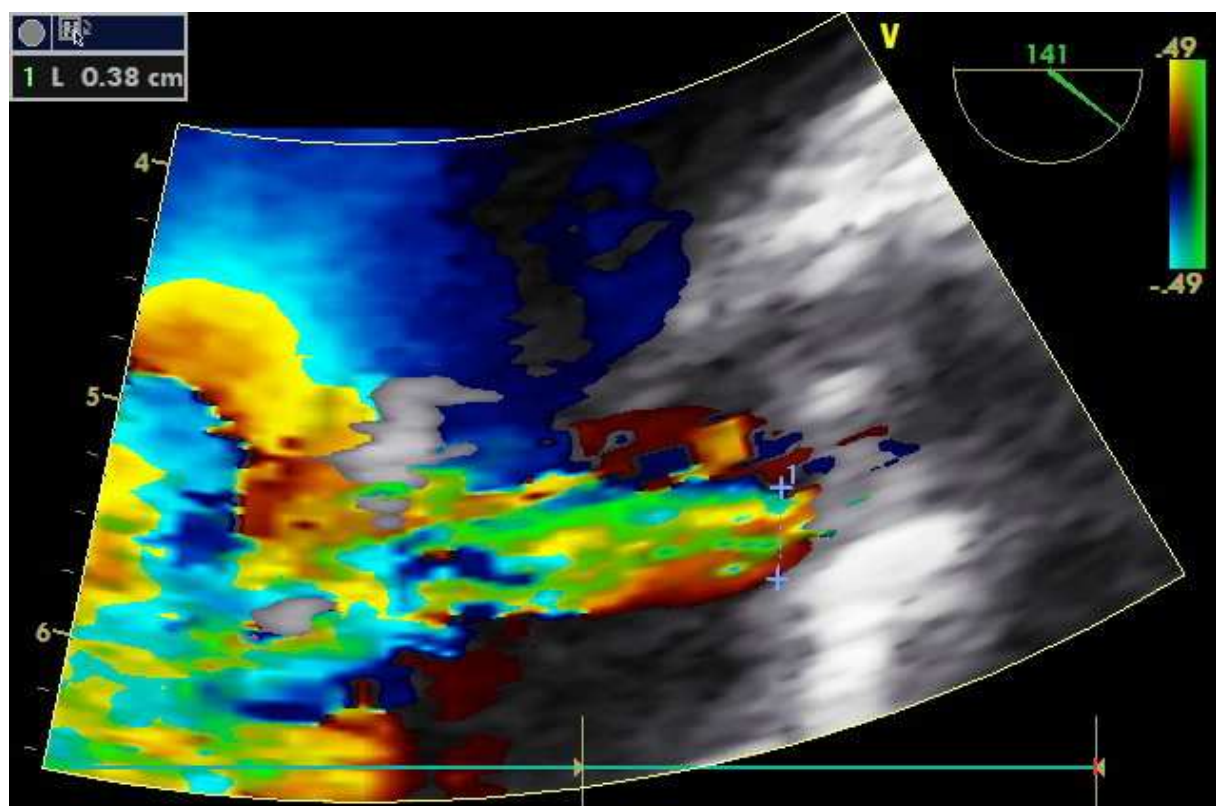


Abbildung 11: vergrößerter Ausschnitt eines transösophagealen Langachsenschnitts, Messung des Jet-Durchmessers einer Insuffizienz der nativen Aortenklappe vor CoreValve-Implantation

BF 15Hz
13cm

2D
61%
K 51
M Aus
Allg

FD
59%
4.4MHz
WF Hoch
Mittel

0 169 180

G
P R

P

S4 S4
+54.2
-54.2
cm/s

PAT-T: 37.0C
TEE-T: 40.1C

75/min

2.4. Angiographische Beurteilung

18

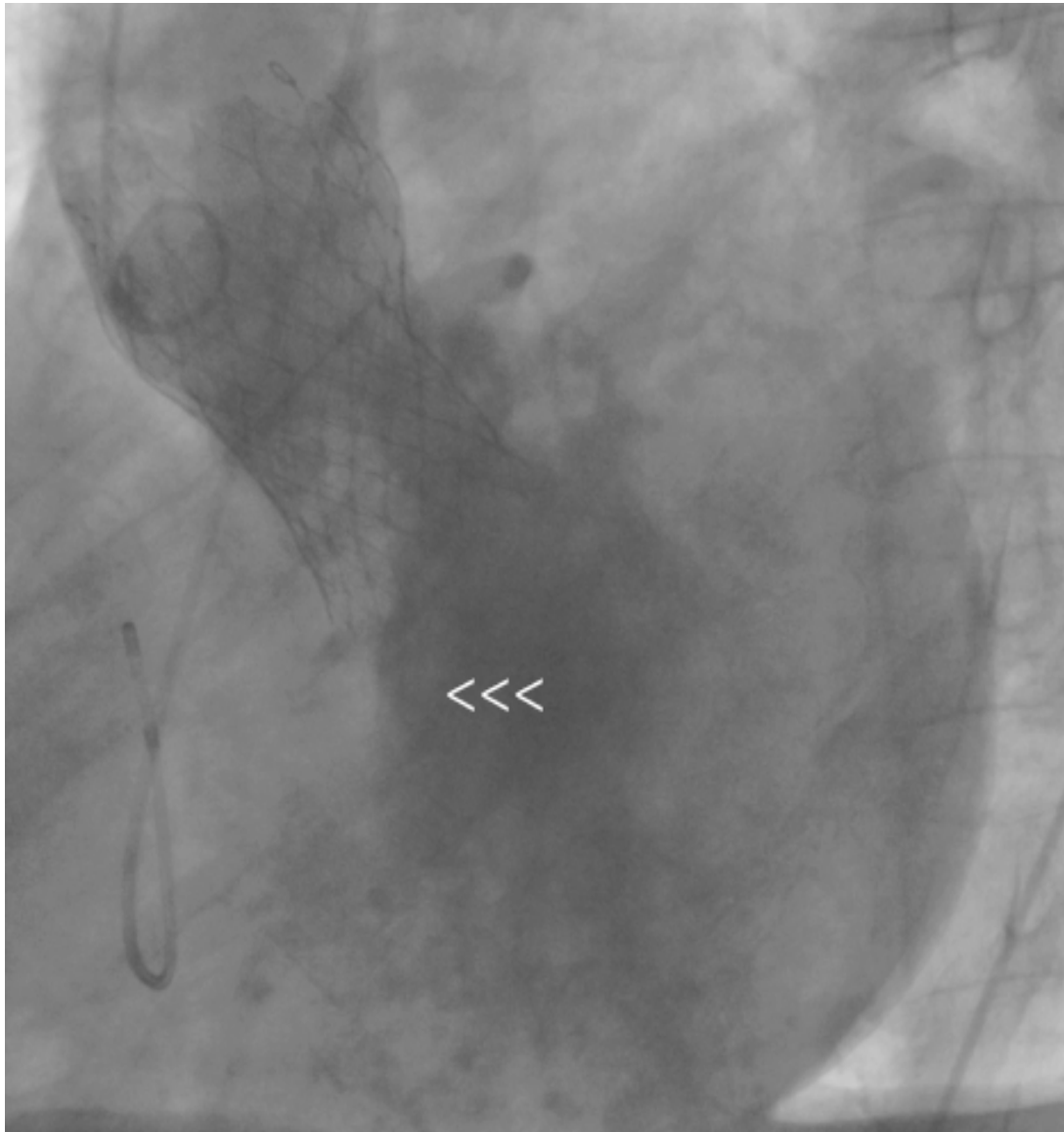


Abbildung 13: Bulbusangiographie in LAO 50°, es zeigt sich eine Aorteninsuffizienz III° nach CoreValve Implantation (Pfeil deutet auf einen exzentrischen Insuffizienzjet)

2.4.1 Winkelmessung zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta ascendens

Die ersten 4cm der ascendierenden Aorta stellen die Kontaktfläche mit dem oberen Teil der Klappenprothese, der linksventrikuläre Ausflusstrakt stellt dagegen die Landezone dar. Der Winkel zwischen der Achse der ersten 4 cm der Aorta ascendens und dem LVOT wurde in einer Bulbusangiographie in RAO 30° Projektion gemessen. Dazu wurde eine kommerziell erhältliche Software verwendet (JiveX dicom viewer, version 4.0.2).

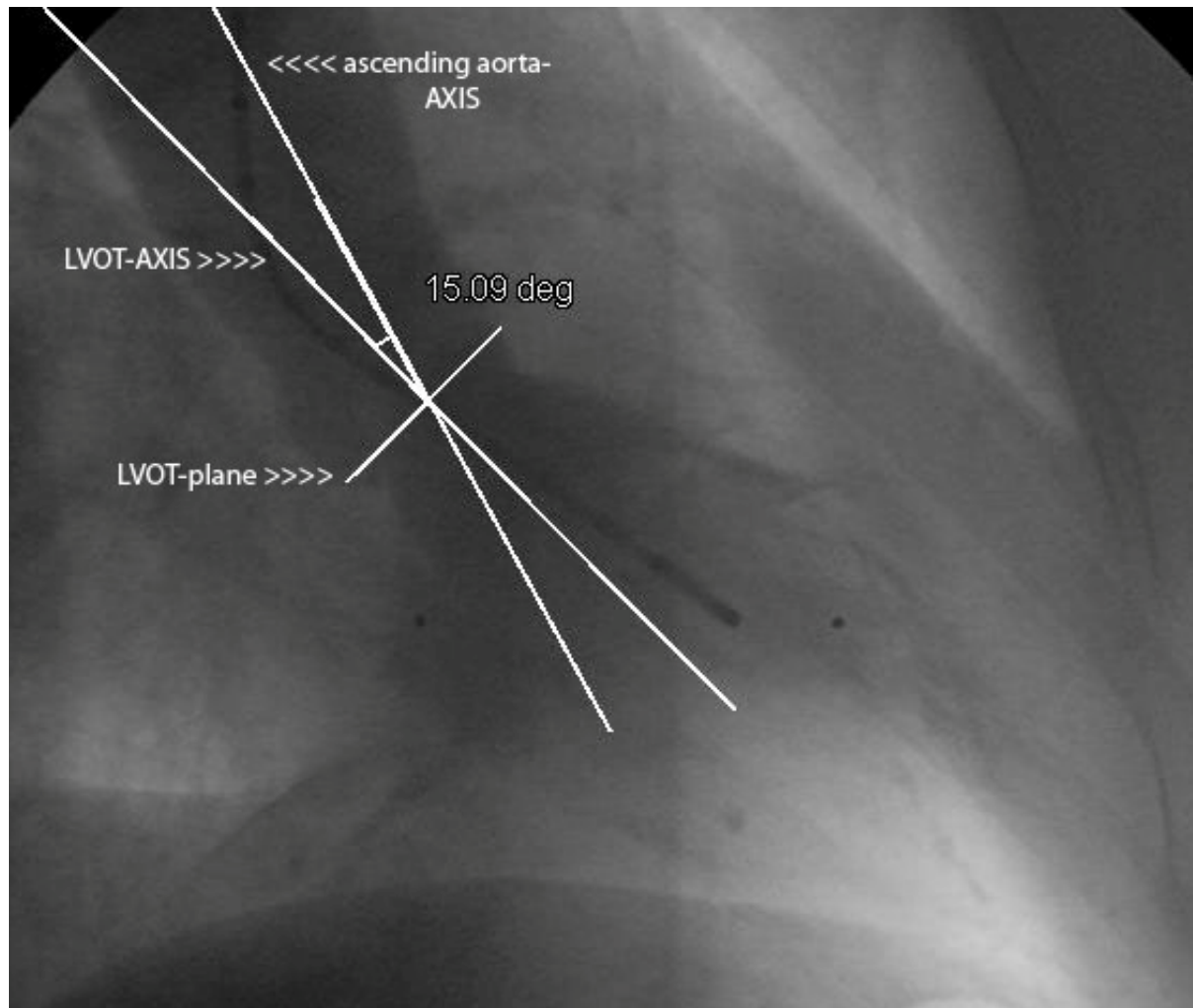


Abbildung 14: Winkelmessung zwischen der Aorta ascendens und des linksventrikulären Ausflusstrakt, Ventrikulographie in RAO 30°.

2.4.2 Evaluation der Prothesenposition

Die endgültige Position der Aortenklappenprothese im LVOT wurde in einer Bulbusangiographie gemessen. Die Einstellung wurde so gewählt, dass alle drei Segel der Prothese in einer Ebene lagen. Die Höhe der Implantation wurde definiert als Distanz des nativen Aortenklappen-Annulus auf Seite der akoronaren Tasche bis zum Ende des Stentgerüsts der Prothese auf der gleichen Seite. Zusätzlich wurde derselbe Abstand auf der linkskoronaren Seite gemessen.

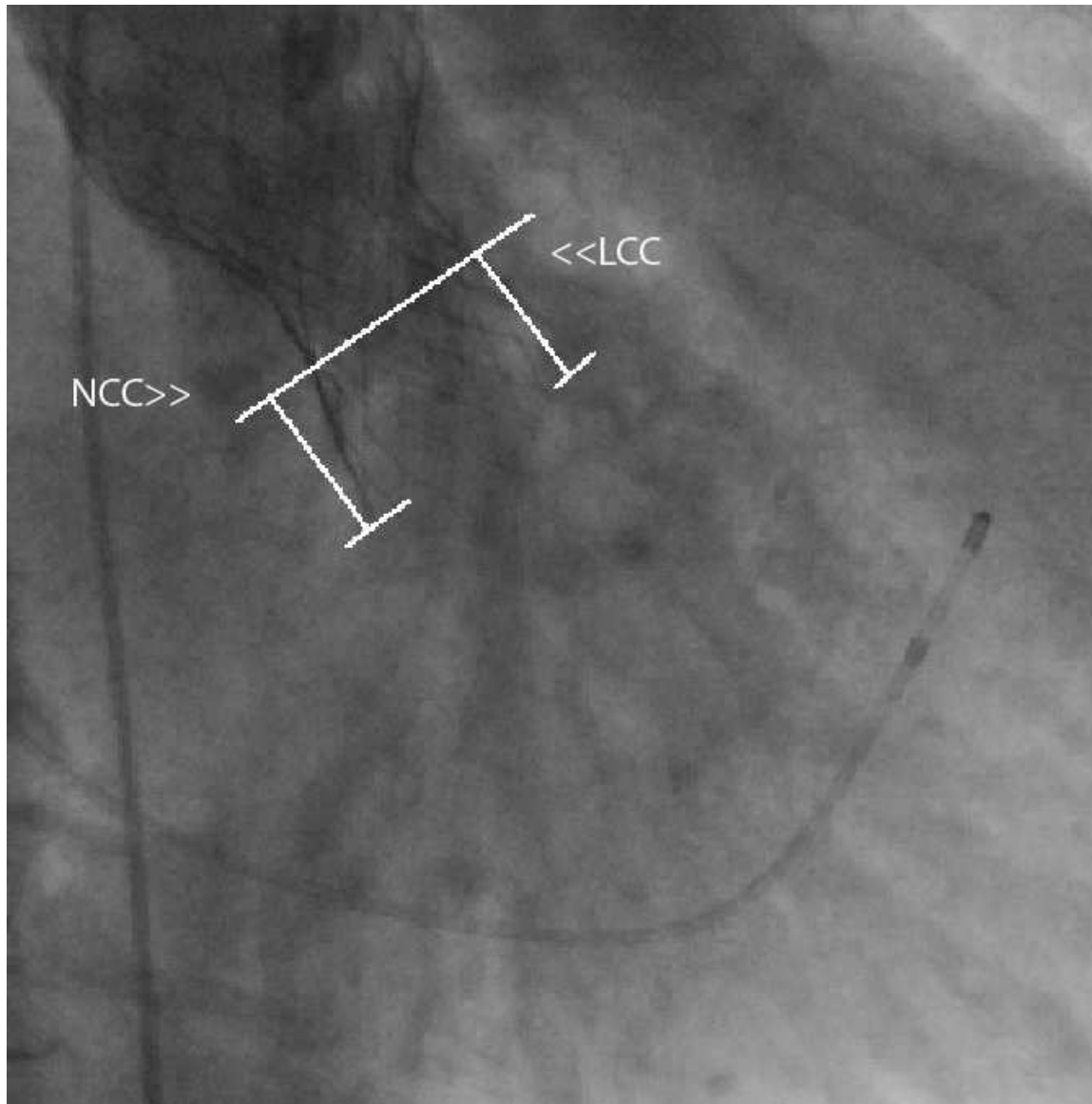


Abbildung 15: Messung der Implantationstiefe der Medtronic CoreValve Bioprothese in Bezug auf die akoronare Tasche (Noncoronary Cusp, NCC) und die linkskoronare Tasche (leftcoronary cusp, LCC).

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der Minitab software (Minitab Inc., Release 13.1, State College Pennsylvania) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Prozent dargestellt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Angiographische Aorteninsuffizienz ≥ 2 und <2 (gemäß 2.1). Der Vergleich zwischen den Basisdaten und prozeduralen Ergebnissen erfolgte mittels T-Test bei quantitativen und Chi-Quadrat-Test bei kategorischen Variablen. Alle möglichen Prädiktoren für das Auftreten einer

signifikanten Aortenklappeninsuffizienz wurden mit einer univariaten logistischen Regressionsanalyse untersucht. Für den Fall, dass eine Beziehung nicht linear ist erfolgte ebenfalls die Auswertung, ob eine quadratische Abhängigkeit besteht; dies wurde im Weiteren aber nur berichtet falls eine signifikante Abhängigkeit bestand. Vielversprechende Variablen ($p < 0.1$) wurden in eine multivariate Regressionsanalyse, mit einem Signifikanzlevel von $p < 0.05$ miteinbezogen. Die korrigierte Odds ratio wird mit einem Konfidenzintervall von 95 % dargestellt. Die Korrelation zwischen angiographischer und echokardiographischer Einschätzung des Schweregrad der Aorteninsuffizienz wurde mit einer Spearman rho Korrelation untersucht.

Ein logistisches Regressionsmodell wurde benutzt, um einen prognostischen Score für das Auftreten einer Protheseninsuffizienz zu beschreiben. Die Grenzwertoptimierungskurve (ROC, Receiver Operating Characteristic) für diesen Score wurde graphisch dargestellt, anschließend die Fläche unter der Kurve bestimmt (AUC, area under the curve) und das 95 % Konfidenzintervall für die AUC mithilfe der Bootstrapping Methode bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1. Eckdaten

Die klinischen, echokardiographischen, angiographischen und prozeduralen Variablen vor Implantation sind in Tabelle 1 dargestellt. Alle fünfzig Patienten ($80,5 \pm 7,9$ Jahre, 40% Männer) hatten eine hochgradige Aortenklappenstenose (mittlere AVA $0,64 \pm 0,17\text{cm}^2$).

Tabelle 1: klinische Eckdaten, echokardiographische und angiographische Variablen

Klinische Eckdaten	Alle Pat. (n=50)	AI <2 (n=30)	AI \geq 2 (n=20)	p
Alter, Jahre	$80,52 \pm 7,85$	$80,50 \pm 7,99$	$80,55 \pm 7,83$	0,98
Größe, cm	$169,96 \pm 8,52$	$170,96 \pm 8,78$	$168,45 \pm 8,10$	0,31
Gewicht, kg	$76,66 \pm 15,09$	$78,60 \pm 17,04$	$73,75 \pm 11,36$	0,27
KOF, m ²	$1,91 \pm 0,22$	$1,94 \pm 0,25$	$1,87 \pm 0,17$	0,22
BMI, kg/m ²	$26,56 \pm 4,66$	$26,93 \pm 5,31$	$26,00 \pm 3,52$	0,49

Echokardiographische Parameter	Alle Pat. (n=50)	AI <2 (n=30)	AI \geq 2 (n=20)	p
mittlerer Druckgradient, mmHg	$50,38 \pm 17,22$	$50,23 \pm 14,81$	$50,60 \pm 20,70$	0,94
AVA, cm ²	$0,64 \pm 0,17$	$0,64 \pm 0,18$	$0,64 \pm 0,16$	0,92
iAVA, cm ² /m ²	$0,34 \pm 0,09$	$0,33 \pm 0,10$	$0,34 \pm 0,09$	0,72
Annulus, mm	$23,26 \pm 1,41$	$23,50 \pm 1,48$	$22,90 \pm 1,25$	0,14
leicht/mittelgradig verkalkte Aortenklappe	27 (54,0%)	17 (56,7%)	10 (50,0%)	0,64
Schwergradig verkalkte Aortenklappe	23 (46,0%)	13 (43,3%)	10 (50,0%)	
asymmetrische Kalzifikation der Aortenklappe	28 (56,0%)	16 (53,3%)	12 (60,0%)	0,62
Dicke d. akoronaren Tasche, mm	$5,49 \pm 1,85$	$5,09 \pm 1,63$	$6,11 \pm 2,02$	0,055
Dicke d. rechtskoronaren Tasche, mm	$5,61 \pm 1,83$	$5,38 \pm 1,70$	$5,97 \pm 2,00$	0,27
IVS, mm	$14,26 \pm 2,91$	$13,73 \pm 2,60$	$15,05 \pm 3,23$	0,12
AI, vor Impl.	$0,88 \pm 0,69$	$0,80 \pm 0,66$	$1,00 \pm 0,72$	0,32
Annulus Form, oval	19 (38,0%)	12 (40,0%)	7 (35,0%)	0,73
Ejektionsfraktion, %	$46,96 \pm 13,14$	$47,30 \pm 13,38$	$46,45 \pm 13,09$	0,82
LVEDD, mm	$52,36 \pm 10,40$	$52,66 \pm 8,89$	$51,90 \pm 12,56$	0,8

Angiographische und prozedurale Variablen	Alle Pat. (n=50)	AI <2 (n=30)	AI ≥2 (n=20)	p
∠LVOT-AO, °	19,66 ± 7,94	15,70 ± 4,71	25,60 ± 8,19	<0,01
Sinus Valsalva diameter, mm	29,74 ± 3,37	29,73 ± 3,40	29,75 ± 3,41	0,98
Aorta ascendens diameter, mm	30,04 ± 4,47	30,06 ± 4,95	30,00 ± 3,75	0,95
Implantationstiefe akoronar, mm	10,42 ± 3,72	9,75 ± 2,49	11,43 ± 4,94	0,17
Implantationstiefe linkskoronar, mm	11,35 ± 3,72	11,00 ± 2,69	11,81 ± 4,93	0,47
Ballon diameter	22,34 ± 1,61	22,43 ± 1,73	22,20 ± 1,43	0,62
Klappengröße 29mm	20 (40,0%)	13 (43,3%)	7 (35,0%)	0,57
Klappengröße 26mm	30 (60,0%)	17 (56,7%)	13 (65,0%)	0,56
AVA postprozedural, cm ² (echokardiographisch)	1,89 ± 0,15	1,88 ± 0,15	1,90 ± 0,15	0,65
iAVA postprozedural, cm ² /m ² (echokardiographisch)	1,00 ± 0,14	0,99 ± 0,14	1,01 ± 0,15	0,68

3.2.Einschätzung der Aortenklappeninsuffizienz direkt nach transkutaner Aortenklappenimplantation

Die angiographische Einschätzung der Aortenklappeninsuffizienz direkt nach Implantation zeigte das Fehlen einer Insuffizienz bei drei Patienten (6 %). Eine leichtgradige Insuffizienz bestand bei 27 Patienten (54 %), mittelgradig bei 13 Patienten (26 %) und mittel- bis hochgradig bei 7 Patienten (14 %). Demzufolge hatten nach unserer Definition 20 Patienten eine relevante Aortenklappeninsuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation. In der ebenfalls nach Implantation durchgeführten transthorakalen Echokardiographie ergab sich keine Insuffizienz bei 9 (18 %) Patienten, eine leichtgradige Insuffizienz bei 24 Patienten (48 %), eine mittelgradige bei 13 Patienten (26 %) und eine mittel- bis hochgradige bei 4 Patienten (8 %). Eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz konnte bei keinem Patienten unserer Kohorte nachgewiesen werden. Die echokardiographische und angiographische Beurteilung des Schweregrad zeigten in dieser Kohorte eine gute Korrelation ($r = 0,8$, $p < 0,001$). Insgesamt ist die echokardiographisch Beurteilung allerdings schwierig, da die klassischen Parameter wie Vena contracta, Jetdurchmesser im Vergleich zum linksventrikulären Ausflusstrakt, usw. bei der paravalvulären Insuffizienz nur eingeschränkt verwertbar sind. In einer anderen Arbeit zeigten wir, dass die echokardiographische Beurteilung im Vergleich zu anderen Methoden (MRT) schlechter korrelierte. (Sherif et al. 2011) Der Mittelwert des Winkels zwischen LVOT und Aorta ascendens (∠LVOT-AO) war

signifikant höher in der Patientengruppe mit relevanter Aortenklappeninsuffizienz im Vergleich zu den Patienten, die keine oder nur eine leichtgradige Insuffizienz hatten ($25,6 \pm 8,2^\circ$ vs. $15,7 \pm 4,7^\circ$, $p < 0,01$). Die mittlere Distanz vom ventrikulären Ende des Stentgerüsts bis zur akoronaren und linkskoronaren Tasche war in beiden Gruppen vergleichbar. (Tabelle 1).

3.3. Prädiktoren einer signifikanten Aortenklappeninsuffizienz

Uni- und multivariate Prädiktoren einer signifikanten Aortenklappenprotheseninsuffizienz sind in Tabelle 2 dargestellt. In der univariaten Analyse war mit größerem \angle LVOT-AO eine signifikant größere Aortenklappenprotheseninsuffizienz nachweisbar ($p < 0,01$). Für die Implantationstiefe der Prothese im Verhältnis zum akoronaren Bulbus besteht eine quadratische Abhängigkeit. Das geringste Risiko einer relevanten paravalvulären Protheseninsuffizienz besteht bei einer Tiefe von 9,5 mm. Es besteht ebenso eine quadratische Abhängigkeit der Implantationstiefe im Verhältnis zum linkskoronaren Bulbus, hier besteht das geringste Risiko einer relevanten Insuffizienz bei 10,42 mm. Das Auftreten einer relevanten Protheseninsuffizienz war unabhängig von Septumdicke, Form des Annulus, Durchmesser der Aorta ascendens, pulmonalem Hypertonus (mittlerer PA-Druck > 25 mmHg), Schweregrad der Kalzifikation, Annulusdiameter, Prothesengröße und Aortenklappeninsuffizienz vor Implantation. Im Rahmen einer multivariaten Analyse fanden wir ein höheres Risiko einer signifikanten Protheseninsuffizienz bei größerem Winkel zwischen Aorta ascendens und linksventrikulärem Ausflusstrakt, sowie ein minimales Risiko, wenn die Implantationstiefe in Bezug auf den akoronaren Bulbus ungefähr 10 mm beträgt.

Tabelle 2: Prädiktoren einer relevanten Aortenklappenprotheseninsuffizienz nach Implantation einer CoreValve Bioprothese

Variable	geschätzter Koeffizient, β_1	Standabweichung	OR (95% KI)	p
Univarites Regressionsmodell				
LVOT-AO	0,21	0,06	1,24 (1,10-1,39)	<0,01
Tiefe zum NCC, mm	-1,76	0,71	0,02 (0,04-0,70)	0,01
Tiefe zum NCC, zum Quadrat	0,09	0,03	1,10 (1,02-1,18)	0,01
Tiefe zum LCC, mm	-1,33	0,63	0,26 (0,08-0,90)	0,035
Tiefe zum LCC, zum Quadrat	0,06	0,03	1,07 (1,01-1,13)	0,03
NCC Dicke, mm	0,32	0,17	1,38 (0,98-1,95)	0,07
asymmetrische Kalzifikation	-0,21	0,37	0,81 (0,40-1,67)	0,57
Ejektionsfraktion	-0,005	0,02	0,99 (0,95-1,04)	0,82
Schweregrad der Kalzifikation	0,23	0,49	1,26 (0,49-3,28)	0,63
IVS Diameter, mm	0,16	0,11	1,18 (0,95-1,46)	0,13
Aorta ascendens Diameter, mm	-0,004	0,06	1,00 (0,88-1,13)	0,96
Sinus Valsalva Diameter, mm	0,002	0,09	1,00 (0,85-1,19)	0,99
LVEDD Diameter, mm	-0,01	0,03	0,99 (0,94-1,05)	0,80
AI, vor Implantation	0,43	0,43	1,54 (0,66-3,60)	0,32
ovaler Anulus	0,39	0,62	1,48 (0,44-5,04)	0,53
Prothesengröße	-0,35	0,59	0,70 (0,22-2,27)	0,56
Multivariates Regressionsmodell für unabhängige Prädiktoren				
LVOT-AO	0,21	0,06	1,24 (1,09-1,41)	<0,01
Tiefe zum NCC, mm	-1,82	0,85	0,16 (0,03-0,85)	0,03
Tiefe zum NCC, zum Quadrat	0,09	0,04	1,10 (1,01-1,19)	0,02

Prädiktives Modell für das Auftreten einer signifikanten Aortenklappenprotheseninsuffizienz

Nach Durchführung der oben genannten Analyse kommt man zu folgendem Test-Modell:

„Test positiv wenn $0,21314 \times \angle \text{LVOT-AO} - 1,8242 \times \text{Implantationstiefe zum akoronaren Bulbus} + 0,091 \times (\text{Tiefe zum akoronaren Bulbus})^2 \geq k$ “

Die Zahl k ist der cut-off Wert. Um einen vernünftigen Wert für k zu erhalten, wurde eine Grenzwertoptimierungskurve (ROC) graphisch dargestellt und geprüft, für welchen Wert von k die Kurve am nächsten verläuft.

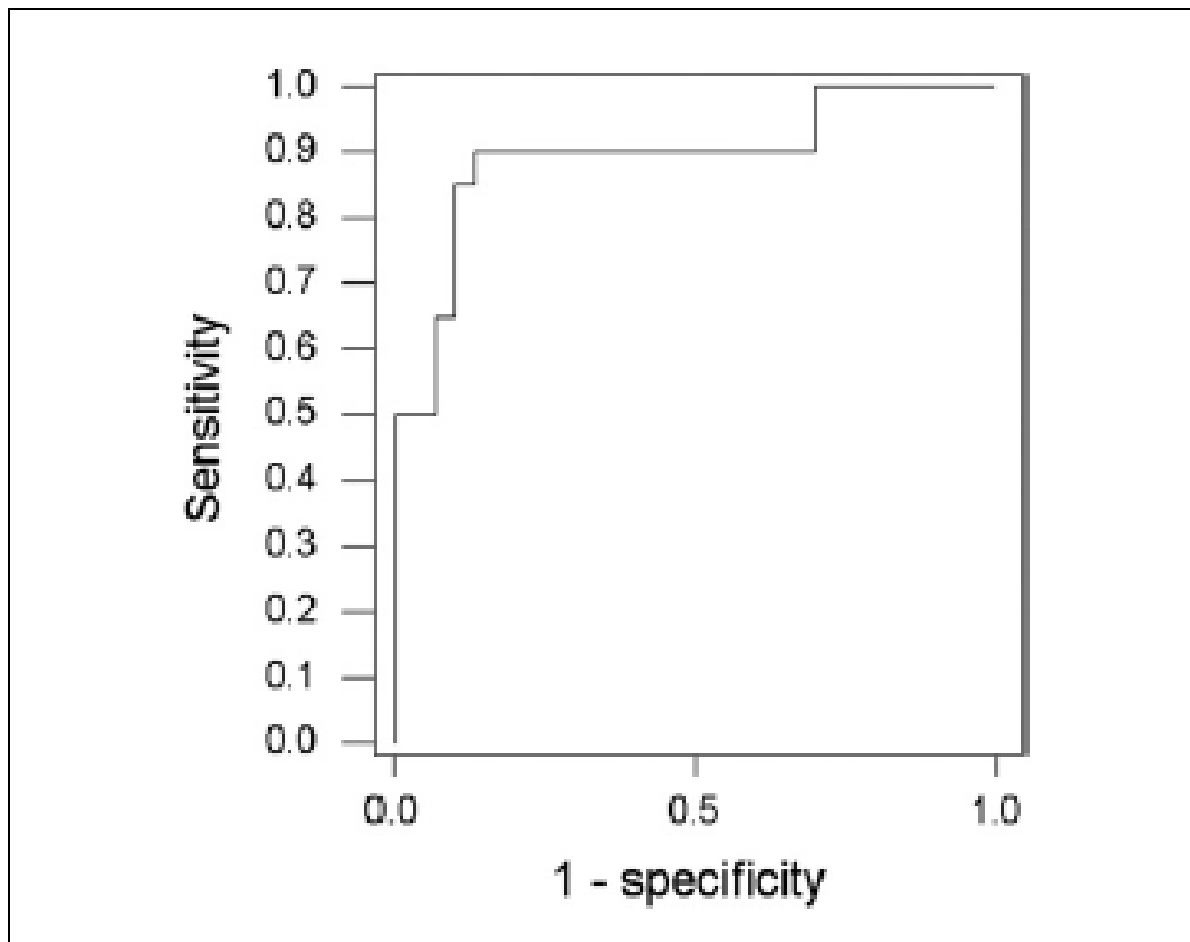


Abbildung 16: Die Abbildung zeigt die Grenzwertoptimierungskurve (ROC) des prädiktiven Modells für das Auftreten einer signifikanten post-prozeduralen Aortenklappeninsuffizienz

Nach dieser Methode erhält man $k = -4,0459$, so dass:

„Test positiv wenn $0,21314 \times \angle \text{LVOT-AO} - 1,8242 \times \text{Implantationstiefe zum akoronaren Bulbus} + 0,091 \times (\text{Tiefe zum akoronaren Bulbus})^2 \geq -4,0459$ “ mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 86,7 %. Dieser Test ist allerdings sehr kompliziert. Das Modell wurde folgendermaßen vereinfacht:

$2 \times \angle \text{LVOT-AO} + (\text{Tiefe zum akoronaren Bulbus} - 10)^2$. Ein angemessener cut-off Wert ist 50, so dass:

„Test positiv wenn $2 \times \angle \text{LVOT-AO} + (\text{Tiefe zum akoronaren Bulbus} - 10)^2 \geq 50$ “

Mit diesem Test erhielten wir eine Sensitivität von 85 % und Spezifität von 86,7. Die Vereinfachung ging etwas zu Lasten der Sensitivität. Die Abhängigkeit des kalkulierten Scores und dem Schweregrad der postprozeduralen Protheseninsuffizienz der ganzen Kohorte wird in Abbildung 17 dargestellt.

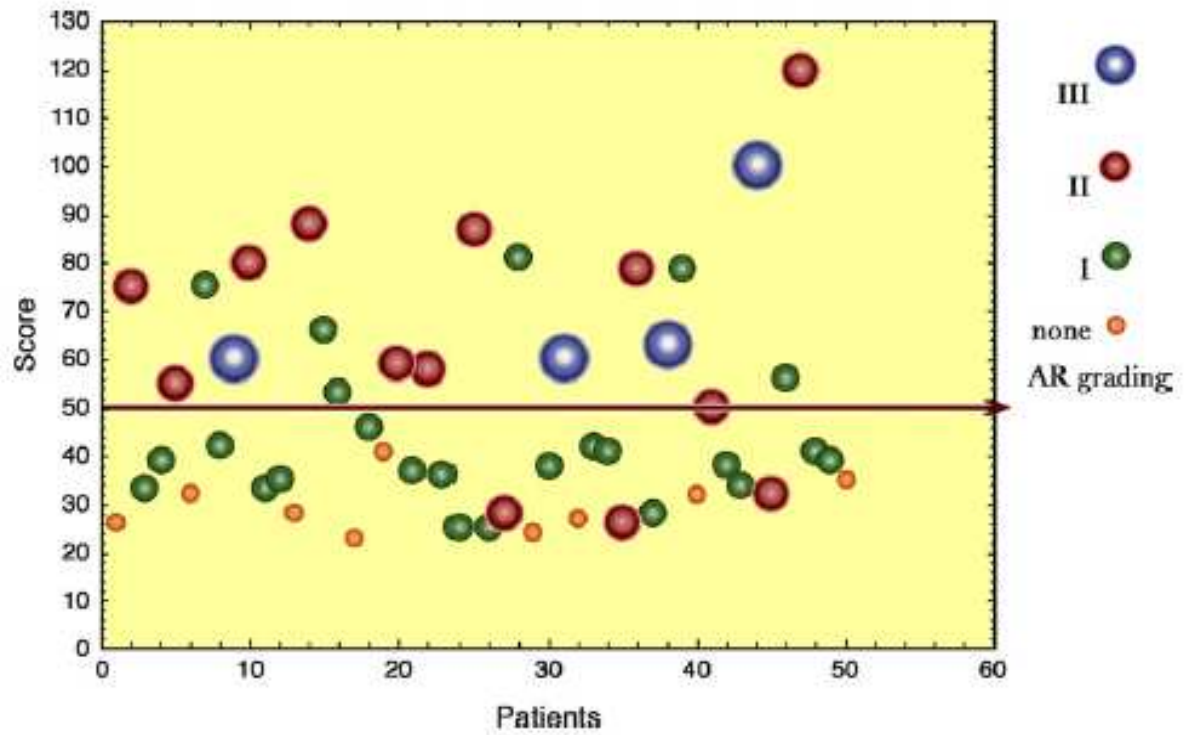


Abbildung 17: Streudiagramm des errechneten Scores und dem Schweregrad der post-prozeduralen Aorteninsuffizienz des Gesamtkollektivs.

4. Diskussion

Unsere Studie ist der erste Schritt hin zu einem prädiktiven Modell für das Auftreten einer signifikanten Aortenklappenprotheseninsuffizienz nach Implantation einer Medtronic CoreValve Bioprothese. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das Auftreten einer signifikanten Regurgitation in deutlichem Zusammenhang zwischen dem Winkel der Aorta ascendens und dem linksventrikulären Ausflusstrakt steht. Ebenso besteht eine Abhängigkeit von der Implantationstiefe der Klappenprothese.

Die einzige Studie die bisher die Prädiktoren einer Aortenklappenprotheseninsuffizienz nach transkutanem Aortenklappenersatz beschrieben hat, wurde von Detaint und Mitarbeitern durchgeführt (Detaint et al. 2009). Hierin wurde das Auftreten einer signifikanten Insuffizienz nach transkutanem Aortenklappenersatz mit der Edwards-Sapien Klappe mit einer Diskrepanz zwischen Prothesen- und Annulusgröße in Verbindung gebracht. Die CoreValve Bioprothese verfügt über eine große Länge (53 mm für die 26 mm Prothese und 55 mm für 29 mm Prothese) und erlaubt somit ein großes Spektrum an Implantationstiefen. Die Hämodynamik der Prothese hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab. Dazu zählen die Weite von Aorta ascendens und LVOT, die Form des Aortenannulus (rund oder oval), der Kontakt der Prothese mit dem Annulus, das Ausmaß der Kalzifikation und die Dicke der Aortenklappentaschen, sowie die Fähigkeit des Nitinolstents, eine radiale Kraft aufzubauen. Es ist offensichtlich, dass die Kombination all dieser Faktoren das hämodynamische Ergebnis der Klappenimplantation bestimmt.

In unserem Kollektiv war der Winkel zwischen LVOT und Aorta ascendens die wichtigste unabhängige Größe, welche Einfluss auf das Auftreten einer signifikanten Insuffizienz hatte. Ein größerer Winkel beeinflusst möglicherweise die Radialkraft des Stentgerüst und seiner Fähigkeit den paravalvulären Raum komplett abzudichten, so dass es zu einer paravalvulären Regurgitation kommt. Eventuell kommt es durch die Steifigkeit der Aorta und der Kalzifikation der Aortenwurzel und Klappe sogar zu einer Deformation des Nitinolstent.

Die Implantationstiefe der Prothese ist auch ein entscheidender Faktor. Eine zu tiefe Implantation führt zu einer schweren Protheseninsuffizienz, da der mit Gewebe bedeckte Anteil des Stentgerüst dann unterhalb des nativen Annulus liegt und Blut durch den unbedeckten Anteil zwischen Annulus und Prothese zurück fließt. Jilaihawi und Mitarbeiter

(Jilaihawi et al. 2010) betonten die Wichtigkeit der Implantationstiefe, um eine Diskrepanz zwischen Patient und Prothesengröße zu vermeiden (Patient-Prosthesis-Mismatch). Sie definierten eine „optimale Implantationstiefe“ von 5-10 mm unterhalb des nativen akoronaren Cusps, gemessen in der Fluoroskopie. Wir fanden heraus, dass die optimale Implantationstiefe mit dem geringsten Risiko einer paravalvulären Regurgitation bei ca. 10 mm liegt. Tiefere oder höhere Implantationen führten zu höhergradigen Insuffizienzen. Daher sind wir überzeugt, dass Implantationen in dieser Tiefe unter Beachtung des Winkel zwischen LVOT und Aorta ascendens zu optimalen hämodynamischen Ergebnissen führen.

In den jüngsten Publikationen wurden auch weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer paravalvulären Insuffizienz genannt. Dazu zählen ein ovaler Annulus so dass die Klappenprothese sich nicht vollständig anlegen kann, sowie schwere oder asymmetrische Verkalkungen der nativen Aortenklappe, wodurch es auch zu Malapositionen kommen kann. In unserer Kohorte waren diese Faktoren nicht signifikant. (Sinning et al. 2013)

4.1. Klinische Folgen

Um das Risiko einer paravalvulären Insuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation bereits in der Vorbereitung abzuschätzen, ist die Beurteilung des Winkels zwischen LVOT und Aorta ascendens hilfreich. Dieser kann zwar im Rahmen der Bildgebung in der Vorbereitungsphase einfach gemessen werden, lässt sich interventionell aber nicht beeinflussen. Wesentlicher ist es, die Prothese in der oben beschriebenen Position mit optimaler Implantationstiefe zu platzieren. Bildgebungsmodalitäten wie das TEE sollten zusätzlich zur Fluoroskopie vorgehalten werden. Basierend auf unseren Daten und auf dem von uns entwickelten prädiktivem Modell sollten Patienten mit einem Winkel von mehr als 25° zwischen LVOT und Aorta ascendens gegebenenfalls andere Versorgungsoptionen angeboten oder andere Devices verwendet werden. Bei Patienten mit kleineren Winkeln sollte die finale Implantationstiefe sorgfältig geprüft werden.

Zum Zeitpunkt unserer Arbeit gab es noch keine Studie, welche die klinischen Auswirkungen einer signifikanten Aorteninsuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation untersucht hatte. Azadani und Mitarbeiter (Azadani et al. 2009) fanden heraus, dass Aorteninsuffizienzen aufgrund paravalvulärer Lecks bei transkutaner

Aortenklappenimplantation eine signifikant höhere Belastung für den linken Ventrikel darstellen, als bei gleich großen chirurgisch implantatierten Prothesen.

Mittlerweile gibt es Daten aus dem deutschen TAVI-Register, die eindeutig zeigen, dass eine signifikante Regurgitation nach transkutaner Aortenklappenimplantation mit einer signifikant höheren In-Hospital-Sterblichkeit einhergeht. (Abdel-Wahab et al, 2011). Hier wurden die Daten von 690 Patienten zusammengeführt. Eine signifikante Aortenklappeninsuffizienz wurde definiert als mindestens drittgradig auf einer vierstufigen Skala. Diese trat bei 17 % der Patienten auf und es bestand eine signifikante Korrelation mit der In-Hospital-Sterblichkeit. Auch weitere Arbeitsgruppen haben die Wichtigkeit dieser Problematik erkannt. Die Häufigkeit von paravalvulären Insuffizienzen nach transkutaner Aortenklappenimplantation ist in der Literatur sehr variabel. Dies liegt zum einen daran, dass in den verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Techniken und Parameter zur Beschreibung der Insuffizienz verwendet wurden. Zum anderen sind auch die Implantationstechniken innerhalb der Zentren unterschiedlich. Aber es gibt zunehmend Daten dass nicht nur das kurzfristige Outcome sondern auch die Langzeit-Prognose der Patienten mit höhergradiger (Grad ≥ 2) paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz eingeschränkt ist. In der Partner-Studie wurde sogar eine signifikant höhere Mortalität bei leichten Insuffizienzen nachgewiesen. (Kodali et al. 2012; Généreux et al. 2013) Auch für die weitere Veränderung der paravalvulären Lecks im Laufe der Zeit gibt es unterschiedliche Daten. Manche Studien zeigten eine leichte Verbesserung im Laufe der Zeit, in der PARTNER-Studie wurden in 46,2 % der Patienten keine Veränderungen, in 31,5 % eine Verbesserung um einen Schweregrad, aber auch in 22,4 % eine Verschlechterung um einen Schweregrad dokumentiert.

Da die Echokardiographie bei der paravalvulären Leakage limitiert sein kann, wurden auch andere Hilfsmittel entwickelt. Hier ist der AR-Index zu nennen der rein auf hämodynamischen Parametern beruht. Dieser beschreibt das Verhältnis des enddiastolischen Gradienten zwischen Ventrikel und Aorta zum systolischen Blutdruck ($[ADP - LVEDP] / ASP$). Ein AR-Index > 25 spricht für eine höhergradige Insuffizienz und ist ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach einem Jahr. (Sinning 2013) Aber auch neue echokardiographische Methoden wurden entwickelt, wie die Beschreibung der Jet-Bogenlänge in der parasternal kurzen Achse. Als leichtgradig beschreibt man eine Bogenlänge des Insuffizienzjets <10 % des Aortenannulus, als mittelgradig eine Bogenlänge von 10-30 % und hochgradig, wenn der Insuffizienzjet mehr als 30 % des Umfangs des Aortenannulus ausmacht.

4.2. Studienlimitationen

Zwar sind die Werte für Sensitivität und Spezifität des prädiktiven Modells vielversprechend, jedoch wurde dieses Modell anhand unserer Daten ermittelt. Die entsprechenden Testcharakteristika könnten für unabhängige Daten anderer Erhebungen davon abweichen. Es wurde eine Standardmethode verwendet, um dieses multivariate Modell zu erhalten, das mit den klinischen Erwartungen übereinzustimmen scheint. Natürlich sind zur Bestätigung weitere Studien notwendig. Es sollte aber auch nochmals erwähnt werden, dass es unterschiedliche kommerziell erhältliche transkutane Aortenklappenprothesen gibt. Unser prädiktives Modell gilt ausschließlich für Medtronic CoreValve Prothese und ist nicht auf andere Prothesen übertragbar.

5. Zusammenfassung

Das Auftreten einer signifikanten Aorteninsuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation ist ein wichtiger Sicherheitsaspekt. Paravalvuläre Leckagen, meistens leichtgradig, treten gehäuft auf. Signifikante Protheseninsuffizienzen haben nach bisheriger Datenlage negative klinische Auswirkungen. Das Ziel unserer Studie war es, Prädiktoren für das Auftreten einer signifikanten paravalvulären Aorteninsuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation zu ermitteln. Es wurden fünfzig Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in die Studie eingeschlossen, bei allen wurde erfolgreich transfemoral eine Medtronic CoreValve Bioprothese implantiert. Als Endpunkt der Studie galt das frühe, direkt postprozedurale Auftreten einer signifikanten Protheseninsuffizienz, definiert als Grad zwei oder mehr. Das mittlere Alter unserer Kohorte betrug $80,5 \pm 7,9$ Jahre mit einer mittleren Aortenklappenöffnungsfläche von $0,64 \pm 0,17\text{cm}^2$. Postprozedural war bei drei Patienten keine Insuffizienz nachweisbar (6 %). Eine leichtgradige Insuffizienz bestand bei 27 Patienten (54 %), mittelgradig bei 13 Patienten (26 %) und mittel- bis hochgradig bei 7 Patienten (14 %). In der univariaten Analyse stieg das Risiko einer signifikanten Aorteninsuffizienz mit Zunahme des Winkels zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta ascendens ($\text{OR}=1,24$, $p < 0,01$). Für die Implantationstiefe der Prothese bezogen auf den akoron Cusp bestand das geringste Risiko bei 9,5mm ($\text{OR}=1,1$, $p=0,01$). In der multivariaten Analyse ergab sich ein erhöhtes Risiko mit zunehmenden Winkel ($\text{OR}=1,24$, $p=0,01$) sowie das geringste Risiko einer Aorteninsuffizienz bei einer Implantationstiefe bei etwa 10 mm. Aus den erhobenen Daten wurde das folgende prädiktives Modell generiert: Bei $2 \times \angle\text{LVOT-AO} + (\text{Tiefe zum akoronaren Bulbus} - 10)^2 \geq 50$ konnte das Auftreten einer signifikanten Aorteninsuffizienz mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 87 % vorhergesagt werden.

Das Auftreten einer signifikanten Aorteninsuffizienz nach transkutaner Implantation einer Medtronic CoreValve Bioprothese kann mit Hilfe von anatomischen und prozeduralen Variablen abgeschätzt werden. Ein prädiktives Modell, wie hier präsentiert, kann benutzt werden, um geeignete Patienten auszuwählen und die Prozedur zu optimieren.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLINISCHE ECKDATEN, ECHOKARDIOGRAPHISCHE UND ANGIOGRAPHISCHE VARIABLEN.....	23
TABELLE 2: PRÄDIKTOREN EINER RELEVANTEN AORTENKLAPPENPROTHESENINSUFFIZIENZ NACH IMPLANTATION EINER COREVALVE BIOPROTHESE.....	26
ABBILDUNG 1: MEDTRONIC COREVALVE HERZKLAPPE.....	6
ABBILDUNG 2: MEDTRONIC COREVALVE PROTHESE AUF TRÄGERSYSTEM	6
ABBILDUNG 3: A) DIE EDWARDS SAPIEN XT PROTHESE, B) OPTIMALE PLATZIERUNG IN DER AORTENWURZEL C) DARSTELLUNG IN DER BULBUSANGIOGRAPHIE, D) DIE MEDTRONIC COREVALVE PROTHESE, E) OPTIMALE PLATZIERUNG IN DER AORTENWURZEL F) DARSTELLUNG IN DER BULBUSANGIOGRAPHIE	7
ABBILDUNG 4: BULBUSANGIO IN IMPLANTATIONSEBENE (NCC = AKORONARE TASCHE, LCC = LINKSKORONARE TASCHE).....	13
ABBILDUNG 5: POSITIONIERUNG DER KLAPPENPROTHESE	13
ABBILDUNG 6: PROTHESE TEILWEISE GEÖFFNET	14
ABBILDUNG 7: ABSCHLIEßENDE DARSTELLUNG BEI KOMPLETT ENTFALTETER, IMPLANTIERTER PROTHESE	14
ABBILDUNG 8: TRANSÖSOPHAGEALER LANGACHSENSCHNITT MIT MESSUNG DES AORTENKLAPPENANULUS (1), DES AORTENBULBUS (2), DES SINUTUBULÄREN ÜBERGANGS (3) UND DER HÖHE DES SINUS VALSALVA (4)	16
ABBILDUNG 9: TRANSÖSOPHAGEALER KURZACHSENSCHNITT AUF HÖHE DER AORTENKLAPPE. MAN SIEHT EINE SCHWER KALZIFIZIERTE AORTENKLAPPE (III°) , DIE ÖFFNUNGSFLÄCHE WURDE MIT 0,39CM ² PLANIMETRIERT.....	16
ABBILDUNG 10: TRANSÖSOPHAGEALER KURZACHSENSCHNITT AUF HÖHE DES LINKSVENTRIKULÄREN AUSFLUSSTRAKT. MESSUNG IN ZWEI EBENEN DIE SICH NICHT UM MEHR ALS 2MM UNTERSCHIEDEN. IN DIESEM FALL ALSO KEINE RELEVANTE EXZENTRIZITÄT DES LVOT.	17
ABBILDUNG 11: VERGRÖßERTER AUSSCHNITT EINES TRANSÖSOPHAGEALEN LANGACHSENSCHNITTS, MESSUNG DES JET-DURCHMESSERS EINER INSUFFIZIENZ DER NATIVEN AORTENKLAPPE VOR COREVALVE-IMPLANTATION	17

ABBILDUNG 12: TRANSÖSOPHAGEALER LANGACHSENSCHNITT NACH COREVALVE- IMPLANTATION MIT NACHWEIS EINER PARAVALVULÄREN LECKAGE. (PFEIL)	18
ABBILDUNG 13: BULBUSANGIOGRAPHIE IN LAO 50°, ES ZEIGT SICH EINE AORTENINSUFFIZIENZ III° NACH COREVALVE IMPLANTATION (PFEIL DEUTET AUF EINEN EXZENTRISCHEN INSUFFIZIENZJET).....	19
ABBILDUNG 14: WINKELMESSUNG ZWISCHEN DER AORTA ASCENDENS UND DES LINKSVENTRIKULÄREN AUSFLUSSTRAKT, VENTRIKULOGRAPHIE IN RAO 30°.	20
ABBILDUNG 15: MESSUNG DER IMPLANTATIONSTIEFE DER MEDTRONIC COREVALVE BIOPROTHESE IN BEZUG AUF DIE AKORONARE TASCHE (NONCORONARY CUSP, NCC) UND DIE LINKSKORONARE TASCHE (LEFTCORONARY CUSP, LCC).	21
ABBILDUNG 16: DIE ABBILDUNG ZEIGT DIE GRENZWERTOPTIMIERUNGSKURVE (ROC) DES PRÄDIKTIVEN MODELLS FÜR DAS AUFTRETEN EINER SIGNIFIKANTEN POST-PROZEDURALEN AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ.....	27
ABBILDUNG 17: STREUDIAGRAMM DES ERRECHNETEN SCORES UND DEM SCHWEREGRAD DER POST-PROZEDURALEN AORTENINSUFFIZIENZ DES GESAMTKOLLEKTIVS.	28

7. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, Eggebrecht H, Senges J, Richardt G; German transcatheter aortic valve interventions registry investigators. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011 Jun;97(11):899-906
2. Azadani AN, Jaussaud N, Matthews PB, Ge L, Guy TS, Chuter TA, Tseng EE. Energy loss due to paravalvular leak with transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*. 2009 Dec;88(6):1857-63.
3. Baumgartner et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis; EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10, 1-25
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142
5. Cribier A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-8
6. Détaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Iung B, Vahanian A. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus incongruence. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:821-7.
7. Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, Zahn R. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Kardiologie* 2009;3:199-206.
8. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, van Mieghem NM, Alu MC, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 19;61(11):1125-36.

9. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:69-76.

10. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A.. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1231-43

11. Jassal DS, Tam JW, Bhagirath KM, Gaboury I, Sochowski RA, Dumesnil JG, Giannoccaro PJ, Jue J, Pandey AS, Joyner CD, Teo KK, Chan KL. Association of mitral annular calcification and aortic valve morphology: a substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Eur Heart J* 2008;29:1542-7.

12. Jilaihawi H, Chin D, Spyt T, Jeilan M, Vasa-Nicotera M, Bence J, Logtens E, Kovac J. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis. *Eur Heart J* 2010;31:857-64.

13. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 9;60(15):1438-54.

14. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1686-95.

15. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Apr;21(5):1220-5.

16. Metzler, SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Austrian Journal of Cardiology* 2011;18 (11-12),355-361

17. Mudra H, Sack S, Haude M, Gerckens U, Kuck KH, Hambrecht R, Sievert H, Richardt G, Schächinger V, Naber C, Sechtem U, Zahn R, Brachmann J. Strukturelle und organisatorische Voraussetzungen zur Durchführung des Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI). *Kardiologie* 2011;3:366-371
18. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R., European system for cardiac operative Risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999;16:9-13
19. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:509-17.
20. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:952-9.
21. Piazza N, Otten A, Schultz C, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Boersma E, de Jaegere P, Serruys PW. Adherence to patient selection criteria in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with the 18F CoreValve ReValving System. *Heart* 2010;96:19-26.
22. Rallidis LS, Moyssakis IE, Ikonomidis I, Nihoyannopoulos P. Natural history of early aortic paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up. *Am Heart J* 1999;138:351-7.
23. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal* 2003;24(9):881-2
24. Sellers RD, Levy MJ, Aplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol.* 1964 Oct;14:437-47.
25. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Beurich HW, Stöcker B, Zachow D, Geist V, Tölg R, Richardt G; Hemodynamic Evaluation of Aortic Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Implantation Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *EuroIntervention.* 2011 May;7(1):57-63.
26. Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, Kovac J, Grube E, Nickenig G, Werner N. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 2;62(1):11-20.

27. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.
28. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451-96.
29. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):842-50.

8. Abkürzungsverzeichnis

ADP	Aortaler diastolischer Druck
ASP	Aortaler systolischer Druck
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AR-Index	Aortenklappen-Regurgitations-Index
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
BMI	Body mass Index
iAVA	indizierte Aortenklappenöffnungsfläche
IVS	interventrikuläres Septum
KOF	Körperoberfläche
LAO	left anterior oblique (Positionsbeschreibung der Röntgenröhre)
LCC	linkskoronare Tasche (left coronary cusp)
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
∠LVOT-AO	Winkel zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta
NCC	akoronare Tasche (non-coronary cusp)
PA	pulmonal-arteriell
RAO	right anterior oblique (Positionsbeschreibung der Röntgenröhre)
RCC	rechtskoronare Tasche
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (transcatheter aortic valve implantation)

9. Danksagung

Bei der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation wurde mir von vielen Seite Hilfe zu teil, für die ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Ralph Tölg für die gute Betreuung und für seinen permanenten Rat beim Erstellen der vorliegenden Dissertation.

Für die Überlassung des Themas samt der klinischen Daten sei Herrn Prof. Dr. med. Gert Richardt herzlich gedankt.

Sehr dankbar bin ich weiterhin Herrn Dr. med, Mohamed Abdel-Wahab für seine Hilfe und Ratschläge bei allen im Rahmen der Arbeit angefallenen Problemstellungen und Fragen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Mohammad Sherif für seine tatkräftige Unterstützung.

Und nicht zuletzt danke ich natürlich meiner lieben Ehefrau Katrin für ihre Hilfe in jeglicher Hinsicht, die das Erstellen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

Blunk, im Februar 2014

Björn Stöcker

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Björn Stöcker
Adresse	Vorrade 9, 23813 Blunk
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdaten	6. November 1977 in Siegen

Berufliche Qualifikation

11/2010	Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie
02/2014	Facharzt für Innere Medizin/Angiologie

Schulische Ausbildung/Studium

1984-1988	Grundschule Haiger
1988-1997	Abitur, Wilhelm-von-Oranien-Schule, Dillenburg
1997-2004	Medizin-Studium, Philipps-Universität Marburg

Beruflicher Werdegang

5/2004-12/2005	St. Marienkrankenhaus Siegen, Innere Medizin/Kardiologie, Prof. Schuster
1/2006-8/2008	Paracelsus Klinik Bad Ems, Innere Medizin/ Kardiologie/Gastroenterologie, Prof. Schwartzkopff/ Dr. Reisinger/Dr. Münzel
9/2008-heute	Herzzentrum Bad Segeberg, Prof. Richardt

Eigene Publikationen

Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention.

Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stöcker B, Gordian K, Merten C, Richardt D, Toelg R, Richardt G.

Am J Cardiol. 2012 Feb 15;109(4):581-6

Haemodynamic evaluation of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using cardiovascular magnetic resonance.

Sherif MA, Abdel-Wahab M, Beurich HW, Stöcker B, Zachow D, Geist V, Tölg R, Richardt G.

EuroIntervention. 2011 May;7(1):57-63

Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis.

Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, Geist V, Richardt D, Tölg R, Richardt G.

J Am Coll Cardiol. 2010 Nov 9;56(20):1623-9